Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. W. Gerlach)

Das Aschebild der normalen und der kropfigen Schilddrüse, zugleich ein Beitrag zur Deutung von Aschebildern

Mit 14 Abbildungen im Text

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Gaudenz Monsch
aus Basel

1932

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. W. Gerlach)

Das Aschebild der normalen und der kropfigen Schilddrüse, zugleich ein Beitrag zur Deutung von Aschebildern

Mit 14 Abbildungen im Text

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Gaudenz Monsch
aus Basel

1932

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. W. Gerlach

Tag der Promotion: 25. Juni 1932

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Abdruck aus den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie", begründet von Ziegler, herausgegeben von Aschoff. (Bd. XC, H. 2, 1932.)

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Die Schnittveraschung macht sich eine isolierte, topographische Darstellung und chemische Analyse der am Aufbau des Gesamtaschebildes eines mikroskopischen Schnittes beteiligten, anorganischen Bestandteile zur Aufgabe. Durch Veraschung im Quarzofen bei Temperaturen zwischen 535° und 610° werden alle organischen Substanzen zerstört, während nur noch die anorganischen Salze übrigbleiben. Man erhält bei diesem Vorgehen ein Aschebild — Spodogramm — welches sogar die mikroskopische Organ-, ja häufig Krankheitsdiagnose gestattet; und das in seiner Gesamtheit und Anordnung ein naturgetreues Bild des „Schnittskelettes" geben soll.

Schon Liesegang wies 1910 auf die Bedeutung der Methodik hin, die es gestattet, etwas über die Verteilung und die Verbindung bestimmter chemischer Elemente mit bestimmten Gewebsbestandteilen auszusagen. Die chemische Analyse mußte dabei vorgenommen werden an veraschten Schnitten, in denen die Aschen streng lokalisiert waren. Das gelang natürlich nur bei Zerstörung der organischen Substanz, doch kam Liesegang mit seiner Methode, Paraffin- oder Gefrierschnitte mit dem Bunsenbrenner zu veraschen, nicht weiter. Immerhin konnte er bei dieser unzweckmäßigen Methode schon zeigen, daß die verschiedenen Substanzen zu verschiedenen Zeiten verkohlen und veraschen. Durch Policard, Policard und Ravault wurde die Methodik der Schnittveraschung weiter

ausgebaut von Jakobi und Keuscher, Ostertag u. A. die Verbrennungstechnik modifiziert. Alle diese Untersucher arbeiteten am fixierten, z. T. sogar an eingebettetem Material, und es war klar, daß Fixierung, Fixierungs- und Einbettungsmethode sowohl auf den Aschegehalt als auf die Ascheverteilung nicht ohne Einfluß sein konnten.

Auf Veranlassung Spiro's wurde dann von Schultz-Brauns die ganze Methodik der Schnittveraschung von dem Gesichtspunkt aus in Angriff genommen, daß man ausschließlich an frischem, nicht fixiertem, nicht eingebettetem Material arbeitete. Dazu war es notwendig, vor allem die Schnittechnik der frischen Gewebsstücke auszubauen. Es war dies möglich mit Hilfe der von Schultz-Brauns angegebenen Messertiefkühlung. Die Methode des letzteren wurde auch für unsere Untersuchungen angewandt und soll im folgenden ganz kurz skizziert werden:

Kleine Gewebsblöcke werden auf den Gefriertisch eines Leitz'schen Gefriermikrotoms gebracht. Der Block muß möglichst rasch durchgefroren werden. Das Messer wird am besten auf — 20 bis — 30° gekühlt, um das Ankleben der Schnitte zu verhindern. Bei dieser Temperatur rollen sich die Schnitte zusammen und können dann mit Hilfe eines feinen Pinsels auf dem gekühlten Messer leicht ausgebreitet werden. Durch schräges Aufsetzen eines Objektträgers an die Messerkannte gelingt es, die Schnitte auf den Objektträger zu bekommen. Die Schnitte haften dank ihres eigenen Eiweißgehaltes fest. Sie werden dann am besten an der Luft getrocknet und können so beliebig lang aufbewahrt werden. Die Veraschung selbst geschieht in kleinen Röhrenofen bei Temperaturen von 535° und im Stickstoffstrome. Die so erhaltenen Aschebilder müssen gleich besichtigt und photographiert werden, da die Aschebilder äußerst empfindlich sind sowohl gegenüber mechanischen Faktoren, als gegenüber dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft.

Das wesentliche Ziel der Methode der Schnittveraschung, nämlich der Nachweis der chemischen Elemente im Spodogramm, ist bisher nur in ganz beschränktem Umfange möglich gewesen. Dagegen liegen systematische Untersuchungen über das Aschebild der verschiedensten menschlichen Organe in den verschiedensten Lebensaltern, bei männlichen und weiblichen Individuen von 0 bis über 90 Jahre vor, über die Gerlach im letzten Jahr berichtet hat. Es ergab sich bei diesen systematischen Untersuchungen, daß Aschebilder mancher Organe, wie die der Milz, der quergestreiften Muskulatur weder charakteristische Altersunterschiede, noch deutliche Strukturbilder ergaben, während andere Organe, wie Aorta, Niere, Leber, Schilddrüse, Hoden sehr klare und eindrucksvolle Spodogramme ergeben.

Unter den untersuchten Organen war es vor allen Dingen die Schilddrüse mit ihren kolloidgefüllten Bläschen, die sowohl an den Aschen des Interstitiums, als denen des Kolloids sehr auffallende Befunde ergaben, die einer weiteren Verarbeitung wert erschienen. Gerlach konnte nämlich einmal zeigen, daß sich bezüglich des Aschegehaltes und des Lebensalters, bezüglich des Kolloidgehaltes von Strumaknoten, keinerlei Regel bezüglich des Aschegehaltes aufstellen ließ. Er beobachtete im Asche-

bild des Kolloids merkwürdige Strukturen, die in ihrer konzentrischen Schichtung und radiären Streifung an Konkrementbildung erinnern.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Gerlach habe ich das Aschebild der Schilddrüse von verschiedenen Gesichtspunkten aus an einem größeren Material eingehend untersucht und will im folgenden über die Ergebnisse berichten. Es sei dabei vorweg genommen, daß wir, abgesehen von der Eisenreaktion, mangels chemischer Methoden ausschließlich auf die Menge und die Morphologie der Ascheablagerungen eingegangen sind. Wir haben uns folgende Fragen zur Beantwortung vorgelegt:

1. Hängt die Menge des Gesamtaschegehaltes der Schilddrüse mit der Struktur ihres Kolloids zusammen?

2. Ist der Aschegehalt abhängig von der histologischen Struktur der Schilddrüse bzw. von Strumaknoten (Makro- und Mikrofollikel)?

3. Läßt sich der verschiedene Aschegehalt benachbarter Knoten erklären?

4. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Art des Kolloids (E. J. Kraus: Gerbsäurefestes und fuchsinophiles Kolloid) und den im Aschebilde des Kolloids auftretenden Strukturen?

Als Material für die Veraschung verwendeten wir ausschließlich unfixierte Schilddrüsen, da wir darauf Wert legten, möglichst kunstproduktfreie Bilder zu erhalten. Fast sämtliche Schilddrüsen stammen von frisch vorgenommenen Sektionen, nur vereinzelte sind Operationspräparate (z. B. Basedowstrumen). Die Veraschung wurde ausschließlich im Stickstoffstrome vorgenommen, und zwar bei langsam steigenden Temperaturen bis maximal 610°. Die von Schultz-Brauns angegebene Maximaltemperatur von 535° konnten wir nicht einhalten, da selbst bei 10 μ dicken Schnitten das Kolloid einzelner Follikel nach einer Stunde noch nicht vollständig verascht war. Wurde die Veraschung bei Temperaturen bis 610° durchgeführt, so erhielten wir sehr schöne Bilder. Wir durften jedoch die Veraschung nicht länger ausdehnen, weil wir sonst stark verzerrte Bilder mit deutlicher Abnahme der Aschemenge, wie dies auch Schultz-Brauns angegeben hat, erhielten. Die Veraschung im Stickstoffstrome erwies sich auch bei unseren Versuchen als die bessere, ergaben doch die im Sauerstoffstrom vorgenommenen auffallend stark geschrumpfte und schlechte Präparate bei Ablagerung reichlicher Teerprodukte. Die in Stickstoffatmosphäre gewonnenen Veraschungsbilder wurden sofort photographiert, um auch hier Kunstprodukte zu vermeiden. Wir verwendeten dabei den Leitz'schen „Ultropak" mit Aufsatzkamera. Er gestattet eine einwandfreie Beobachtung im Auflicht bis zu den stärksten Vergrößerungen, wobei das ganze Sehfeld gleichmäßig beleuchtet wird. Da es von Wert schien, neben den Veraschungsbildern gefärbte Vergleichspräparate zu besitzen, wurden stets kleinere Serien von Präparaten geschnitten. Dabei wurden 2 Färbungen angewendet:

1. Hämalaun-Eosin, 2. Kolloidfärbung nach E. J. Kraus. Neben diesen unfixiert gefärbten Präparaten wurden auch fixierte Präparate gefärbt. Bei dieser Gelegenheit haben wir auch die Kraus'sche Kolloidfärbung einer Prüfung unterzogen.

Es wurden in toto 80 Strumen untersucht, wovon 50 auf weibliche und 30 auf männliche Individuen fallen Sie wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt, wobei wir die makro- und mikrofollikulären voneinander getrennt haben, neben den parenchymatösen Strumen. Endlich wurden auch Strumen mit toxischem Adenom und eigentliche Basedow-Strumen berücksichtigt. Dem Alter nach wurden Strumen von Neugeborenen bis zu 90 jährigen verarbeitet.

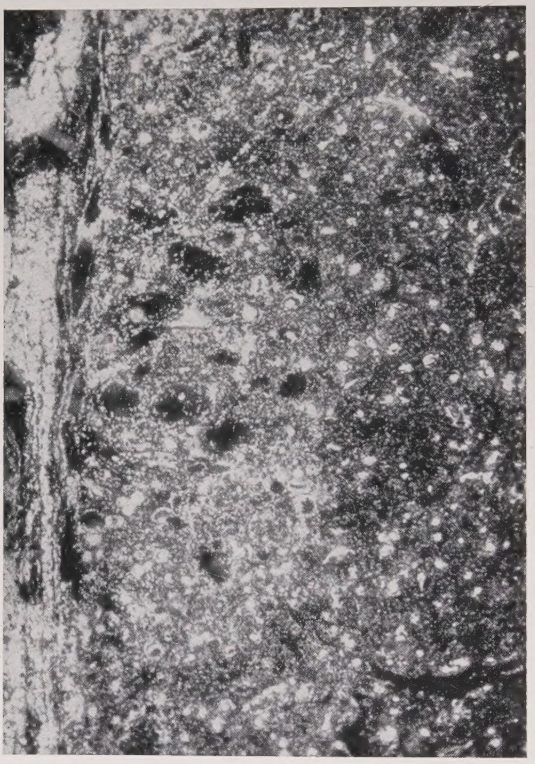

Abb. 1. Aschebild, 20 Min. verascht. Struma nodosa microfollicularis. 74 jähr. Frau.

Wir beginnen mit der Betrachtung einiger größerer Kolloidknoten, die schon in unseren ersten Aschebildern eine Inkonstanz der Struktur aufweisen. Beim ersten Präparat handelt es sich um die Struma einer 74 jährigen Frau. Die Schilddrüse zeigt hier zahlreiche gut pflaumengroße, sich derb anfühlende Kolloidknoten neben solchen von gallertigem Aussehen. Es wird ein Schnitt durch einen gallertigen Knoten untersucht. Das mikroskopische Bild zeigt ein zellreiches Gewebe, in dem sich zahlreiche kleinste Follikel befinden, die mit eosinophilem Kolloid ausgefüllt sind. Im Ascheschnitt finden wir feinste, diffus verteilte Aschen ohne irgendwelche Struktur (Abb. 1). Doch ist auffallend, wie oft die Aschen unregelmäßig über das ganze Präparat verteilt in kleinsten Körnchen dargestellt sind. Diese Körnchen entsprechen den eosinophil gefärbten Kolloidtröpfchen, die in einem zellreichen Gewebe liegen. Ein weiterer Veraschungsschnitt durch einen ebenfalls großen, gallertigen Knoten zeigt kleinste Follikel, in denen die Asche, die sich vom Rande stark zurückgezogen hat, in verschiedener Dichte liegt. Im

Zentrum findet sich eine mehr hellgraue Partie und nach außen folgt ein dunkel gefärbter Ring. Betrachten wir ein unfixiertes H.-E.-Präparat, so finden wir in den feinsten Kolloidtröpfchen im Zentrum ein mehr basophil gefärbtes Kolloid, während die Peripherie stärker eosinophil ist. Das basophile Kolloid entspricht der hellgrauen Partie im Zentrum eines Aschekörnchens. Je stärker die Konzentration des Kolloids ist, um so dunkler färbt es sich. Sehr konzentrierter Inhalt ist dem Hämatoxylin besonders zugänglich (Kocher). Wie wir noch sehen werden, verascht konzentriertes Kolloid verhältnismäßig rascher als das flüssige. Dementsprechend werden auch viele Ascheteilchen aus den konzentrierten Bezirken früher fortgeschleudert. So lassen sich die helleren Partien im Zentrum dieser kleinsten Kolloidaschen erklären. Nach Wegelin erscheint das Kolloid in den Follikeln meist als eine vollkommen homogene Masse. Ist es sehr dünnflüssig, so kann es auch in Form eines Netzes ausfallen. In Veraschungsbildern einiger Schnitte durch einen größeren, gallertigen Kolloidknoten fand sich auch fein- bis grobmaschige Netzstruktur. Die Anordnung ist aber vollkommen unregelmäßig, hier und da finden sich in den Netzmaschen feinste, diffus verteilte Aschekörnchen (Abb. 2).

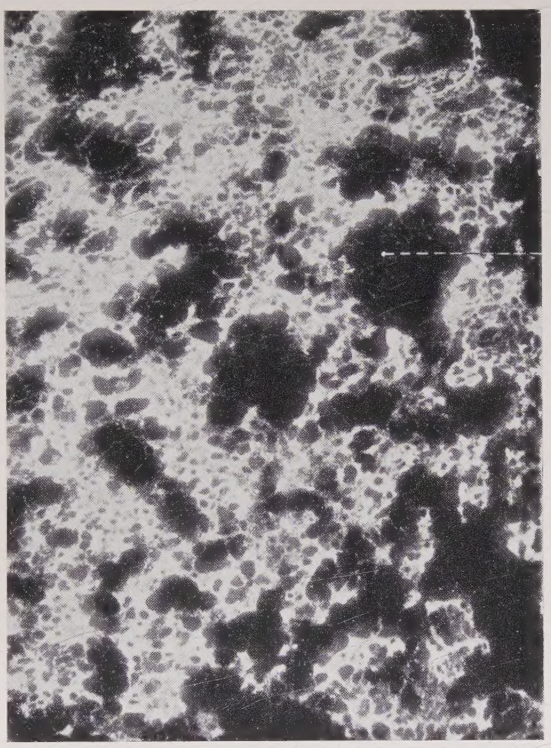

Abb. 2. Aschebild, 20 Min. verascht. Adenomknoten. 27jähr. Frau.
× Netzstruktur.

Betrachten wir nun eine Gruppe von Veraschungsbildern von Strumen mit zahlreichen kleineren Knötchen. In einzelnen Bildern finden sich Kolloidaschen in feinster, mäanderartiger Anordnung. Kein Follikelaschebild gleicht dem anderen. Hier und da finden sich auch Follikel, die im Zentrum eine Vakuole aufweisen, von der aus nach der Peripherie zu radiär angelegte Speichen ziehen (Abb. 3). In diesen Follikeln sind aber meist die Randzonen frei von Aschen oder zeigen höchstens feinste, diffus verteilte Aschekörnchen ohne Struktur. Wieder in anderen Bildern

zeigen sich die Aschebestandteile konkrementartig angeordnet als konzentrisch verlaufende Ringe, wie sie auch schon von Gerlach beschrieben und abgebildet wurden. Im gleichen Präparat finden sich aber auch noch Follikel mit mäanderartiger Struktur neben solchen, die im Zentrum eine Reihe Vakuolen aufweisen, während von der Follikelperipherie her feinste Strukturlinien zentralwärts ziehen (Abb. 4). Gerade bei den Bildern mit zahlreichen kleinen Knötchen zeigte sich auch die Überlegenheit der Veraschung im Stickstoffstrome gegenüber der im Sauerstoffstrome vorgenommenen: Im ersteren viel dichtere Aschen und feinste, klare Struktur, im Sauerstoffstrome grobmaschige Aschen mit z. T. vollkommen verwaschener Zeichnung. Aus den vorangehenden Ausführungen geht also hervor, daß das Bild vor allem der Kolloidaschestrukturen in den verschiedenen Schilddrüsen und Kropfknoten ein ungeheuer mannigfaltiges ist. Da wir die Möglichkeit in Betracht ziehen mußten, daß die mannigfaltigen Bilder irgendwie abhängig sein könnten von der Dauer der Veraschung, haben wir eine Reihe von Untersuchungen an Schilddrüsen und Strumaschnitten sowie Modellversuche vorgenommen, um die Frage der zwar sehr mannigfaltigen, aber doch immer in typischer Form wiederkehrenden Strukturbilder zu erklären. Wir verwendeten verschieden lange Veraschungszeiten, und zwar erstens an demselben Präparat, das nach bestimmten Zeitabschnitten aus dem Ofen genommen, untersucht und wiederum weiter verascht wurde, dann aber auch an verschiedenen aufeinanderfolgenden Serienschnitten. Es ist selbstverständlich, daß sich bei beiden Methoden gewisse Fehlerquellen nicht ausschließen lassen. Beim Veraschen desselben Präparates mit mehrmaliger Untersuchung zu verschiedenen Zeiten wird das Aschebild

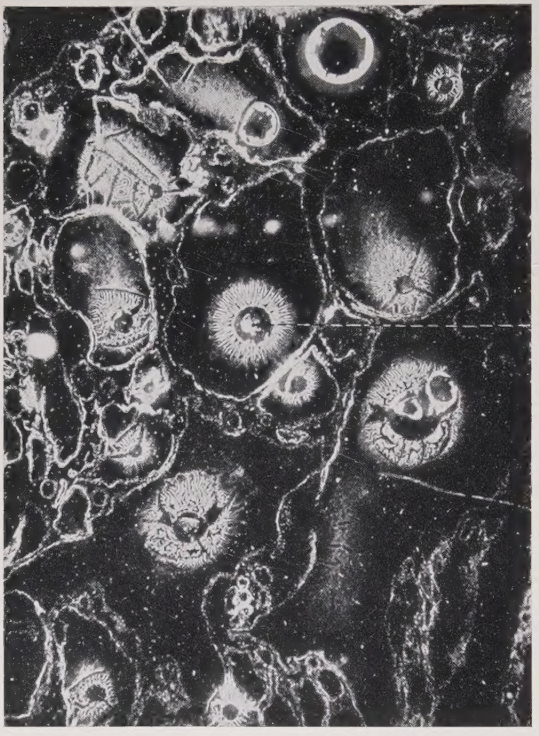

Abb. 3. Aschebild, 20 Min. verascht. Struma coll. nod. macro- et microfollicularis. 52jähr. Frau.

jedesmal abgekühlt und es besteht die Möglichkeit, daß dabei Kunstprodukte entstehen.

Bei aufeinanderfolgenden Serienschnitten gleichen sich natürlich, auch wenn die Einzelschnitte nur 10 μ dick sind, die aufeinanderfolgenden Schnitte nicht vollkommen. Es kann aber auf Grund der von uns gewonnenen Aschebilder, die wesentliche und charakteristische Veränderungen erkennen ließen, kein Zweifel sein, daß wir es bei der Veraschung des Kolloids mit zeitlich festliegenden, physikalischen Veränderungen zu tun haben.

Abb. 4. Aschebild, 20 Min. verascht. Struma coll. nod. macro- et microfollicularis. 71 jähr. Frau.

Betrachten wir drei aufeinanderfolgende Schnitte von 10 μ Dicke, wobei der erste 20 Min., der zweite 30 Min. und der dritte 40 Min. verascht wurde, so zeigt das erste Bild ziemlich dichte Aschen, besonders des Interstitiums (Abb. 5). In einem größeren Follikel (a) finden sich reichlich Aschen in feinster, mäanderartiger Anordnung, etwas weniger ausgeprägt in einigen kleineren. Daneben finden sich aber auch vereinzelte kleine Vakuolen, von denen aus gröbere Aschestränge durch den ganzen Follikel ziehen. Dadurch wird der ganze Follikel in zahlreiche polygonale Felder unterteilt. In einzelnen kleineren Follikeln ist die Kolloidasche stark geschrumpft und zeigt eine breite Randzone. Das zweite Bild, das 30 Min. verascht wurde, zeigt ebenfalls in fast sämtlichen Follikeln diese mäanderartigen Bildungen (Abb. 6), nur sind hier die Aschen in viel gröberen Strukturen wiedergegeben. Vakuolenbildungen fehlen vollständig. Die Kolloidaschen sind in einzelnen Follikeln noch stärker geschrumpft. Das dritte Präparat, 40 Min. verascht, bietet ein völlig verändertes Aschebild (Abb. 7). Im großen Follikel (a) ist von der mäanderartigen Struktur nur mehr wenig zu sehen. Es finden sich stellenweise nur noch wenig diffus verteilte Aschen. Die Zahl der aschefreien Follikel hat beträcht-

lich zugenommen und nur in wenigen ist noch eine Andeutung einer mäanderartigen Struktur zu sehen. Vereinzelt finden sich hier wieder kleine, zentral im Follikel gelegene Vakuolen, von denen aus radiär angeordnete Speichen ziehen.

Eine weitere Serie von drei in verschiedenen Zeiten veraschten Schnitten zeigt wieder ganz andere Bilder. Es wurde eine Stelle gewählt, an der drei Kolloidknoten zusammentreffen. Das erste Präparat wird 25 Minuten verascht (Abb. 8). Das auffallendste in diesem Veraschungsgebilde sind dichte, aneinanderliegende Büschel feinster Fasern, die fast wie lange Kristallnadeln aussehen. Ihre Herkunft ist nicht ganz klar. Vielleicht handelt es sich auch tatsächlich um sofort nach der Veraschung auskristallisierte Salze. Das Präparat wurde auch sofort nach der Veraschung photographiert, so daß irgendwelche hygroskopische Erscheinungen ausgerechnet nur in diesem Falle fast nicht möglich erscheinen. Zeiss und Podack erwähnen Kristalle, welche auch in ganz normalen Schilddrüsen vorkommen sollen, und in einem Fall hat Podack auch lange Nadeln, wahrscheinlich Kalk- oder Magnesiumsalze von höheren Fettsäuren beobachtet. Im zweiten Bilde, 30 Minuten verascht, finden sich diese langen Kristallnadeln nur noch als feinste Kriställchen vor. Im dritten Präparat, das eine Stunde lang verascht wurde, findet man von ihnen überhaupt nichts mehr, dagegen treten wieder die einzelnen Follikel deutlicher hervor und in ihnen spärliche Andeutung von mäanderartigen Strukturen; es überwiegen aber die vollständig aschefreien Follikel.

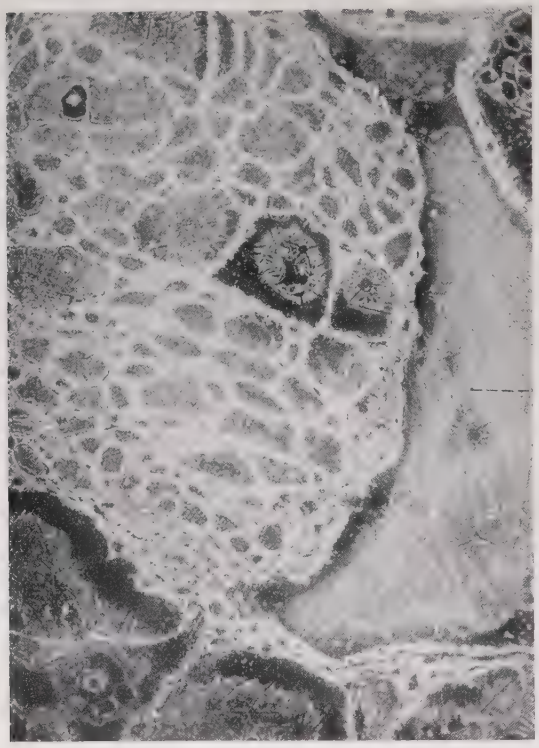

Abb. 5. Aschebild, 20 Min. verascht. Struma nod. coll. macro- et microfollicularis. 27 jähr. Mann.

Betrachten wir nun einen einzelnen Schnitt, der in drei aufeinanderfolgenden, verschiedenen Zeiten verascht wurde. Aufgenommen wurde die Grenzstelle zwischen einem größeren Follikel und dem be-

nachbarten Gewebe. Das erste Bild, 30 Minuten verascht, zeigt im großen Follikel feinste, mäanderartige Struktur der Kolloidaschen (Abb. 9). Dazwischen finden sich zahlreiche Vakuolenbildungen. Von einzelnen derselben strahlen feinste Einrisse nach allen Seiten aus. Die Aschen an der Peripherie, die fast bis an den Follikelrand grenzen, zeigen feinste, diffuse Körnelung. In den im übrigen Gewebe liegenden kleinen Follikeln finden sich neben solchen mit mäanderartigen Strukturen andere mit feinsten, diffus verteilten Aschen. Im zweiten Bilde, verascht 60 Minuten, ist im großen Follikel die Mäanderzeichnung bedeutend gröber geworden. Die Randaschen haben sich von der Peripherie deutlich zurückgezogen und sind hier bedeutend grobkörniger geworden als im ersten Bilde. Auch in den übrigen Follikeln ist die Aschemenge in deutlicher Abnahme begriffen und zeigt grobe Körnelung. Das dritte Bild, 90 Minuten verascht, ist noch bedeutend ascheärmer als das zweite (Abb. 10). Die Strukturzeichnung ist im allgemeinen ähnlich wie in den vorhergehenden Bildern, nur nicht so scharf ausgeprägt. In diesem letzteren Falle erhält man den Eindruck, als ob die Veränderung der Aschestrukturen bis zu einem gewissen Grade fortschreite, um aber dann in der Form mehr oder weniger gleich zu bleiben und sich nur quantitativ im Sinne einer Ascheabnahme zu verändern.

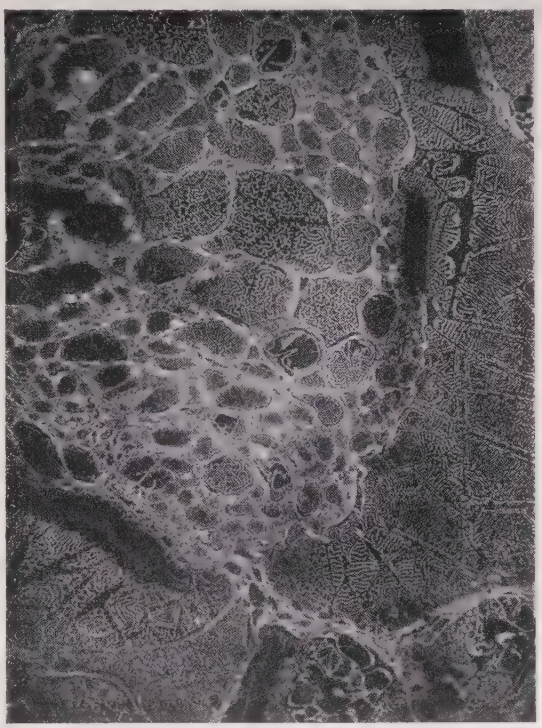

Abb. 6. Aschebild, 30 Min. verascht. Zweiter Schnitt mit längerer Veraschung, entsprechend Abb. 5.

Das Auftreten von feinsten Rissen von der Peripherie her, die mäanderartigen Strukturen und Vakuolenbildungen in den mehr zentral gelegenen Partien, die konzentrisch angeordneten Ringbildungen lassen uns an Spannungserscheinungen denken, wie wir sie in der Natur bei Schrumpfungsklüften, als Trockenrisse in feuchtem Ton bei Wasserverlust, als Frostspalten in arktischen Böden, als Absonderungsklüfte in vulkanischer Lava bei ihrer Abkühlung entstehen sehen. Be-

sonders die mäanderartigen Bilder erinnern uns an diese Naturerscheinungen. Lotze hat die Frage der Bildung von Schrumpfungsklüften in sinnvoller Weise an Tuschekllecksen studiert. Wir haben ähnliche Versuche mit Tuschekllecksen, aber mit folgender, rascher Eintrocknung im Röhrenofen vorgenommen und haben ähnliche Bilder wie Lotze erhalten. Lotze sieht diese Erscheinungen als „Werden und Vergehen" eines Spannungszustandes, und zwar eines reinen Zugspannungs-Zustandes an, der sich in engem Zusammenhang mit dem Trocknungsvorgang ausbildet. Er ist nicht beschränkt auf die Tuscheschicht, sondern besteht z. B. auch in Gelatine. Das feuchte Medium will sich beim Trocknen zusammenziehen, aber vermag ihm nicht ganz zu folgen, da es von seiner trockenen Umgebung von allen Seiten festgehalten wird. So bildet sich der Spannungszustand aus; er beginnt dort, wo das Eintrocknen einsetzt: Vom Rande her, wenn das Eintrocknen an der Peripherie, von der Mitte, wenn der Prozeß vom Zentrum ausgeht. Ein gewisses Optimum der Geschwindigkeit ist gegeben, bei der sich die Risse am regelmäßigsten ausbilden. Bleibt die Geschwindigkeit zu klein, so werden die Spannungen zu allmählicher bruchloser Verformung in langsamem Fließvorgang vergehen. Soweit Lotze.

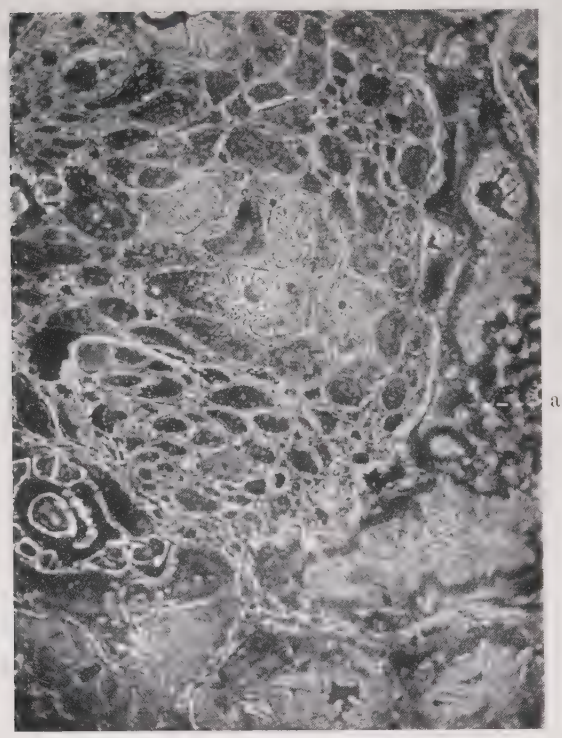

Abb. 7. Aschebild, 40 Min. verascht. Dritter Schnitt mit längerer Veraschung, entsprechend Abb. 5 u. 6.

Wie der Name Kolloid schon aussagt, handelt es sich um eine eine „leimähnliche" Substanz, womit wir eine Reihe noch nicht näher bekannter, gallertartiger, schleimiger oder gelatinöser Stoffe bezeichnen. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Glykoproteide. Wir stellten deshalb einige Modellversuche mit anderen „leimähnlichen" Stoffen in bezug auf ihre Strukturbildung bei der Veraschung an. Unter anderem wurde ein Stückchen Schwamm in Gelatine eingebettet, Gefrierschnitte gemacht und diese verascht. Dabei fanden sich in den veraschten

Bildern Strukturen, die mit denen unserer Kolloidaschen große Ähnlichkeit zeigten. Bei der Betrachtung der veraschten Schwammgelatine — wir hätten ebenso gut wie ein Schwammstückchen ein anderes, poröses Gewebe nehmen können — finden sich zahlreiche Vakuolenbildungen neben mäanderähnlichen Strukturen. Bei stärkerer Vergrößerung sehen wir, wie in einer Vakuole vom Rande her zentralwärts feinste, radiär angeordnete Speichen ziehen, die schon nach kurzer Strecke schwächer werden und schließlich ganz aufhören (Abb. 11). Im Zentrum der Vakuole finden sich dann polygonal angeordnete, unregelmäßige, rasche Zeichnungen. Neben der erwähnten größeren Vakuole zeigt das Bild noch einige kleinere ohne charakteristische Struktur. Die Aschereste der Schwammteilchen erwiesen sich als hirschhornartig angelegte Strukturen, die in feinster, diffus verteilter Asche liegen.

Abb. 8. Aschebild, 25 Min. verascht. Struma nod. coll. macrofollicularis. 47jähr. Frau

Aus all den vorliegenden Bildern ziehen wir den Schluß, daß die Strukturen der Kolloidaschen als Spannungserscheinungen aufgefaßt werden müssen. Die Strukturen selbst sind wieder abhängig von der Temperatur und der Zeit der Veraschung, dementsprechend auch von der Schnittdicke. Die Schrumpfungserscheinungen hängen aber auch vom Grade der Dichte des Kolloids ab. Deshalb treten diese in Follikeln mit älterem, eingedicktem, früher auf als in solchen mit flüssigem Kolloid. Eingedicktes Kolloid verascht aber rascher als das dünnflüssige, da nicht zuerst noch ein gewisser Wassergehalt verdunsten muß. Mit längerer Veraschung gehen aber auch sehr viele Aschen verloren. Ein Zusammenhang der Menge des Aschegehaltes mit der Struktur des Kolloids besteht also sicher.

Mit der Beantwortung der ersten Frage bleibt die zweite noch immer offen, inwieweit der Aschegehalt von der histologischen Struktur (Makro- und Mikrofollikel) abhängig ist. Betrachtet man zunächst wieder einige Veraschungsbilder mit zahlreichen Makro- und Mikrofollikeln, so sieht man wieder die oben beschriebenen, charakteristischen Strukturen. Daneben fällt aber auch sofort auf, wie einzelne Follikel reichlich Kolloidaschen enthalten, während andere frei davon sind. Die Größe der Follikel spielt dabei gar keine Rolle. Es gibt Makrofollikel mit nur wenig diffus verteilter Asche und Mikrofollikel von reichlichem Kolloidaschegehalt und deutlicher Strukturzeichnung. Aber auch das Umgekehrte ist der Fall. Wir glauben eben, daß nicht die Größe der Follikel maßgebend ist für die Aschenmenge, sondern die Kolloidkonsistenz, ihr Aggregatzustand. Wie schon oben auseinandergesetzt wurde, verascht älteres, dickes Kolloid rascher als das dünnflüssige. Weiter haben wir gesehen, daß, je länger ein Schnitt verascht wird, um so weniger Aschen zurückbleiben, abgesehen von der Änderung der Struktur. Manche Ascheteilchen werden bei einem gewissen Veraschungsgrade weggeschleudert. Es ist dies vielleicht ein Mangel unserer Veraschungsmethodik, daß die Aschen nicht vollständig auf dem Objektträger haften bleiben. Andererseits werden aber rein physikalisch bei so hohen Temperaturen wieder Kräfte frei, die das Fortschleudern der Aschen bedingen und die wir vorläufig nicht bekämpfen können. Da nun in den einzelnen Follikeln, mögen sie groß oder klein sein, das Kolloid stets verschiedene Konsistenz aufweist, so versteht man auch, daß bei einem gewissen Veraschungsgrade in dem einen Follikel die Veraschung schon weiter fortgeschritten ist als in einem anderen benachbarten. Nur so lassen sich die großen

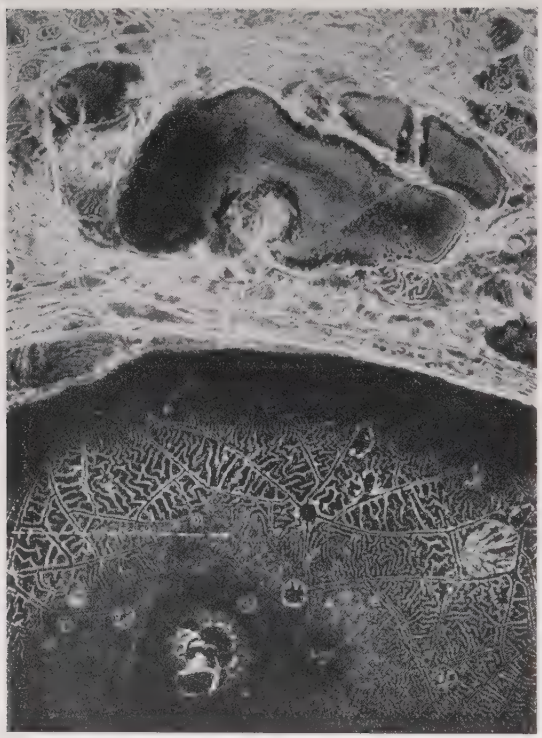

Abb. 9. Aschebild, 30 Min. verascht. Struma nod. coll. macro- et microfollicularis. 18jähr. Mädchen.

Unterschiede in der Aschemenge der einzelnen Follikel an Hand der Veraschungsbilder erklären.

Damit kommen wir zu unserer dritten Frage, die eine Erklärung des verschiedenen Aschegehalts benachbarter Knoten sucht. Ihre Beantwortung ist bereits gegeben in der verschiedenen Konsistenz des Kolloids in benachbarten Knoten.

Bis dahin wurden die eingangs gestellten Fragen vom rein physikalischen Standpunkt aus zu beantworten versucht. Dabei wurde in der Erörterung absichtlich das Physikalische vom Chemischen getrennt, um nicht zu falschen Schlüssen zu kommen. Unsere letzte Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Art des Kolloids und der in seinem Aschebilde auftretenden Struktur ist aber eine vorwiegend chemische. Nach den bisherigen Ausführungen könnte man leicht geneigt sein, den Schluß zu ziehen, daß ein Zusammenhang gar nicht bestehe, da die Strukturen ja als reine Spannungserscheinungen aufgefaßt werden müssen. Es wurde nun versucht, mit Hilfe verschiedener Färbungen weiter zu kommen. Man stößt aber hier bereits wieder auf eine neue Schwierigkeit. Nach Spiro handelt es sich bei den Färbungen um Adsorptionsvorgänge, also um rein physikalische Prozesse. Nach Wegelin beruht aber die verschiedene Färbbarkeit des Kolloids auf Unterschieden in der chemischen Konstitution. Andere Autoren (de Quervain, Isenschmid) führen die verschiedene Färbbarkeit auf Unterschiede in der Konzentration des Kolloids zurück. Wäre dem wirklich so, so müßte man die rein physikalische Erklärung der verschiedenen Strukturbilder als gegeben ansehen. Nach Kocher wechselt mit der verschiedenen Konzentration und Koagulierbarkeit des Kolloids auch seine Zugänglichkeit für die Farbstoffe.

Abb. 10. Aschebild, 90 Min. verascht. Gleicher Schnitt wie Abb. 9, aber mit längerer Veraschung.

Je stärker die Konzentration, desto dunkler färbt sich das Kolloid, d. h. die Eosinophilie schlägt in Basophilie über. Bei gleichzeitiger Zunahme der Konzentration des Kolloids zeigt sich nach der Härtung eine konzentrische Retraktion mit Schichtung, Spaltung und Schollenbildung des Bläscheninhaltes. Kocher faßt die in der Peripherie des Bläscheninhaltes im gehärteten Präparat vorhandene Vakuolisierung als Ausdruck der verschiedenen Konzentration des Inhalts im Zentrum und in der Peripherie auf. Worauf aber die verschiedene Konzentration beruht, wissen wir nicht. Kocher weist darauf hin, daß das Schilddrüsenkolloid, wie die allermeisten Eiweißstoffe, zu den hydrophilen Kolloiden gehört, deren Lösung alle Übergänge von den typischen kolloidalen zu den echten Lösungen zeigen. Daher könnte die Änderung des physikalischen Verhaltens auf einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Lösung beruhen.

Abb. 11. Aschebild, 20 Min. verascht. Stückchen Schwamm in Gelatine eingebettet und verascht.

Neben den H.-E.-Färbungen wurde die von E. J. Kraus angegebene Kolloidfärbung ausgeführt. Kraus färbt mit polychromem Methylenblau und differenziert dann mit Tanninsäurefuchsin. Darnach gibt es nur eine Art von Follikelzellen, die fuchsinophile Zelle, die: erstens schwach färbbares fuchsinophiles Sekret produziert, das durch Eindickung und kolloide Zelleinschmelzung stärker fuchsinophil wird, zweitens die Eigenschaft besitzt, nach Änderung der fuchsinophilen in eine fuchsinophobe Reaktion überzugehen, gerbsäurefeste Granula zu bilden und die zweite Kolloidart, das gerbsäurefeste Kolloid zu bilden. Die Deutung der Kraus'schen Kolloidfärbung stieß aber bald auf großen Widerspruch. Wail und Abrikossoff bezeichnen die Methode als unzuverlässig. Sie betonen, daß Kraus viel zu großen Wert auf eine gute Formolfixierung lege und trotzdem die Bildung der gerbsäurefesten Granula als Kunstprodukte ablehnt. Auch

Wegelin glaubt, daß der Grad der Differenzierung in der Kraus'schen Methode eine Rolle spiele. Wir haben sowohl gut fixierte Präparate, als auch vollkommen unfixierte nach der Kraus'schen Methode gefärbt. Dabei erhielten wir meist zwischen den fixierten und unfixierten Präparaten so große Unterschiede, daß nicht zu entscheiden war, was fuchsinophiles und was gerbsäurefestes Kolloid sein sollte. Auch die von Kraus angegebenen gerbsäurefesten Granula konnten in den unfixierten Präparaten nie nachgewiesen werden. Die Färbemethode hat also bei unserer Fragestellung ebenfalls versagt. Solange nicht die Zusammensetzung des Kolloids näher bekannt ist und man nicht weiß, ob verschiedene Arten oder nur verschiedene Sekretionsstadien vorhanden sind, kann auch die Frage des Zusammenhangs mit den in den Aschebildern auftretenden Strukturen nicht entschieden werden. Jedenfalls hat sich bei der eingehenden Untersuchung zahlreicher Aschebilder ein regelmäßiger Unterschied im Aschegehalt zwischen eosinophilem und basophilem Kolloid nicht feststellen lassen.

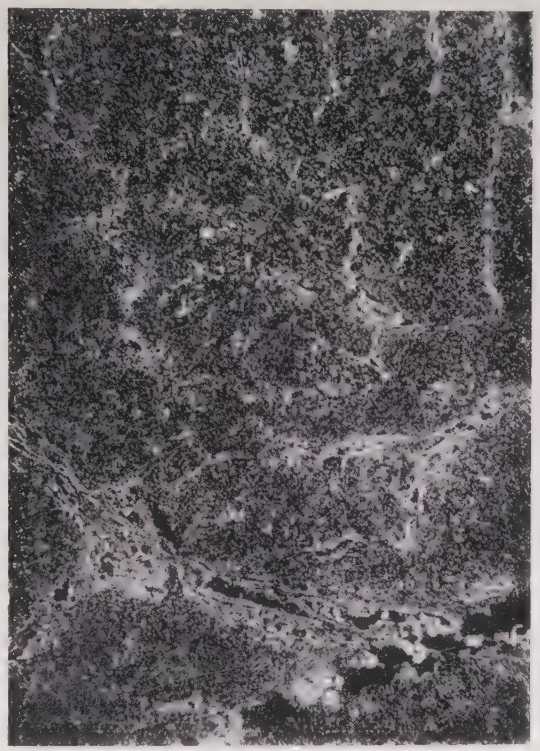

Abb. 12. Aschebild, 20 Min. verascht. Struma congenita. Mädchen, 3 Stunden nach der Geburt gestorben.

Zum Schluß sei untersucht, wie sich der physiologische Aschegehalt nicht kropfiger Schilddrüsen in den verschiedenen Lebensaltern darstellt. Schon oben wurde darauf hingewiesen, wie Unregelmäßigkeiten im Aschegehalt der Schilddrüse in verschiedenen Lebensaltern auftreten und wie dafür keine bestimmten Richtlinien aufgestellt werden können. Es wurden eine größere Zahl Schilddrüsen mittlerer Größe ohne gröbere Knotenbildungen von verschiedenen Lebensaltern verascht und untersucht. Das Veraschungsbild einer Neugeborenenschilddrüse zeigt feinste, diffus verteilte Aschekörnchen (Abb. 12). Auch das Interstitium ist aschereich. Kolloidaschen finden sich nirgends. Auf einem zweiten Bilde einer normalen Schilddrüse eines $1^1/_2$ jährigen Kindes finden sich gut entwickelte,

kleine Follikel (Abb. 13). In einzelnen zeigen sich feinste Ascheteilchen mit kleinen Vakuolenbildungen. Auch hier ist das Interstitium aschereich. Das Aschebild bei einem 20jährigen zeigt stark entwickelte Interstitiumaschen. In einzelnen Follikeln finden sich mäanderartige Strukturen, in wieder anderen von der Peripherie zentralwärts fortschreitende, kleinste Rißbildungen. Eigentliche Vakuolen finden sich nirgends. Das Veraschungsbild bei einem 66jährigen ist wieder auffallend aschearm in den Follikeln. Hier und da nur feinste, diffus verteilte Ascheteilchen. Im Gegensatz dazu steht das Veraschungsbild der Schilddrüse eines 79jährigen Mannes. Hier sind die Follikel dicht mit Kolloidaschen gefüllt. Diese zeigen neben mäanderartigen Strukturen vereinzelt auch Vakuolenbildungen mit feinsten radiären Speichen. Andere Follikel enthalten wieder mehr diffus verteilte, strukturlose Aschen.

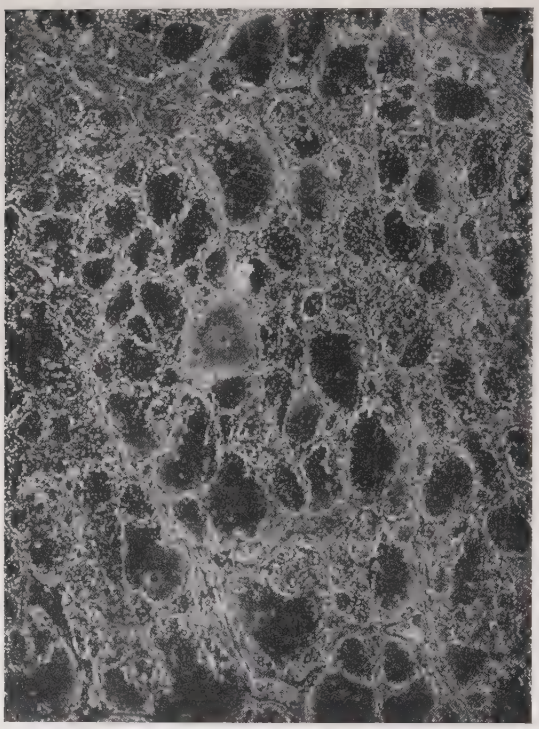

Abb. 13. Aschebild, 20 Min. verascht. Normale Schilddrüse. 1½jähr. Mädchen.

Überblickt man die Aschebilder von Schilddrüsen verschiedenen Alters, so kann man daraus folgende Schlüsse ziehen: Im allgemeinen ist in Neugeborenen- und Kinderschilddrüsen der Kolloidaschegehalt gering, da ja das Kolloid in nur geringen Mengen vorhanden. In mittleren und höheren Lebensaltern besteht kein Zusammenhang zwischen Alter und Menge des Kolloidaschegehaltes. Es gibt jugendliche Schilddrüsen mit reichlichem, und solche hohen Alters mit geringem Aschegehalt. Aber eben auch das Umgekehrte. Auch in der Strukturbildung kann ebensowenig ein Zusammenhang mit dem Alter des Individuums gefunden werden. Lassen sich doch Mäanderstrukturen und Vakuolenbildungen in veraschten, jugendlichen Schilddrüsen ebenso gut wie in älteren nachweisen. Betrachten wir die Verhältnisse der Interstitiumaschen. Parenchymreiche Schilddrüsen geben reichlich Aschen, ob sie nun von jugendlichen oder älteren Individuen stammen. Umgekehrt sind

parenchymarme Schilddrüsen auch aschearm. Man erhält bei der Schilddrüsenveraschung den Eindruck, daß ein Zusammenhang zwischen Aschemengen und Alter nicht besteht.

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen wurden noch einige Basedow-Strumen geschnitten und verascht. Dabei handelte es sich ausschließlich um Operationsmaterial. Auch hier finden wir in den Aschebildern wieder diese Inkonstanz in der Zusammensetzung. Im allgemeinen überwiegen hier aber die Interstitiumaschen. Auf einem Veraschungsbilde sieht man sehr oft die zapfenförmigen Einwucherungen der Follikelepithelien. Die Kolloidaschen sind im allgemeinen aber spärlich (Abb. 14). In einzelnen Follikeln finden sich hier und da feinste mäanderartige Strukturen. In anderen sind die Aschen mehr diffus verteilt ohne Strukturzeichnung und haben sich vom Rande etwas zurückgezogen, in wieder anderen Follikeln fehlen sie vollkommen. Der Aschemangel in Follikeln vieler Basedow-Strumen erklärt sich aus dem geringen Kolloidgehalt dieser Schilddrüsen. Nach Kocher gibt es aber auch Basedow-Strumen mit reichlich kompaktem, gut färbbarem Kolloid. In diesen Strumen findet sich in toto mehr Kolloid als in jeder normalen Schilddrüse. Kocher sagt weiter, daß bei Basedow unbedingt weit mehr kolloidarme und sogar sehr kolloidarme Drüsen gefunden werden als ohne Basedow. Daß man dementsprechend auch kolloidaschearme Bilder erhält ist daher nicht zu verwundern.

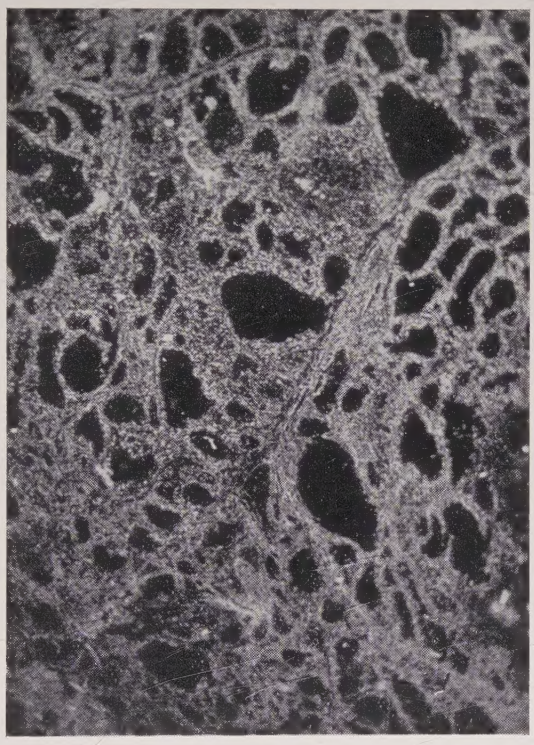

Abb. 14. Aschebild, 20 Min. verascht. Basedow-Struma eines weiblichen Individuums.

Fassen wir unsere Untersuchungen kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Die Menge des Aschegehaltes kann mit der Struktur des Kolloids insofern in Zusammenhang gebracht werden, als die Aschemenge abhängig ist von der Konsistenz des Kolloids.

2. Die von Gerlach erstmals beschriebenen, eigenartigen Strukturen der Kolloidaschen sind als Spannungserscheinungen aufzufassen. Sie sind abhängig von der Konsistenz des Kolloids, von der Temperatur und der Dauer der Veraschung.

3. Ein Zusammenhang zwischen Aschemengen und der histologischen Struktur (Makro- und Mikrofollikel) besteht nicht.

4. Der ganz verschiedene Aschegehalt benachbarter Knoten ist in dem wechselnden Parenchymgehalt und der verschiedenen Konsistenz des Kolloids der einzelnen Follikel gelegen.

5. Ob ein Zusammenhang zwischen der Art des Kolloids und den in seinem Aschebild auftretenden Strukturen besteht, läßt sich nicht feststellen, da wir bisher mit keiner Methode verschiedene Kolloidarten sicher nachweisen konnten. Das Aschebild eosinophilen bzw. basophilen Kolloids läßt keine konstanten Merkmale erkennen.

6. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Individuums und der Aschemenge der Schilddrüse (sowohl Parenchym- als Kolloidaschen) besteht nicht. Es gibt jugendliche Organe, die sehr aschereich sind und ältere, auffallend aschearme. Im allgemeinen geben parenchymreiche Schilddrüsen größere Aschemengen, ob sie nun von jugendlichen oder älteren Individuen stammen.

7. Die Deutung der Aschebilder mit Bezug auf die topographische Lagerung der Aschen erheischt große Vorsicht. Bei der Veraschung kolloidaler Substanzen finden sicherlich beträchtliche Verschiebungen der Aschenbestandteile statt.

Zum Schluß möchte ich der angenehmen Pflicht nachkommen Herrn Prof. Dr. W. Gerlach für die Anregung zu dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Abrikossoff, Virchow's Arch., Bd. 249, S. 243, 1924.
Gerlach, Verhandl. d. Deutschen Path. Ges., Bd. 26, S. 163, 1931.
Heine, Zeitschr. f. wissensch. Mikr., Bd. 48, S. 450, 1932.
Jakobi u. Keuscher, Arch. f. Psych., Bd. 79, S. 323, 1927.
Kocher, Virchow's Arch., Bd. 208, S. 86, 1912.
Kraus, E. J., Virchow's Arch., Bd. 218, S. 107, 1914.
—, Virchow's Arch., Bd. 244, S. 299, 1923.
Liesegang, Biochem. Zeitschr., Bd. 28, S. 412, 1910.
Lotze, Natur und Museum, Bd. 62, H. 4, 1932.
Ostertag, Arch. f. Psych., Bd. 80, S. 662, 1927.
Policard, Arch. f. exper. Zellforsch., Bd. 11. S. 375, 1931.
Policard u. Okkels, Sonderabdr. aus Handb. d. biol. Arbeitsmeth. von Abderhalden, Abt. V, T. $2^1/_2$, S. 1816, 1931.
Policard u. Ravault, Bull. d'Histol. appl., Bd. 4, S. 170, 1927.
Schultz-Brauns, Virchow's Arch., Bd. 273, S. 1, 1929.
—, Verhandl. d. Deutschen Path. Ges., Bd. 26, S. 153, 1931.
—, Klin. Wochenschr., Nr. 10, S. 113, 1931.
—, Zentralbl. f. Path., Bd. 50, S. 273, 1931.
—, Zeitschr. f. wissensch. Mikr., Bd. 48, S. 161, 1931.
Schultz-Brauns u. Schönholz, Arch. f. Gyn., Bd. 136, S. 503, 1929.
Wail, Virchow's Arch., Bd. 240, S. 290, 1922.
Wegelin, Henke-Lubarsch, Bd. 8, S. 25, 1926.
Zinkant, Virchow's Arch., Bd. 281, S. 911, 1931.